

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0413361-7 A**

(22) Data de Depósito: 05/08/2004  
(43) Data de Publicação: 10/10/2006  
(RPI 1866)



(51) Int. Cl.<sup>7</sup>.:  
A61K 9/20  
A61K 31/515  
A61K 31/485  
A61K 31/5513

(54) Título: **FORMA DE DOSAGEM PROTEGIDA CONTRA ABUSOS**

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2003 DE 103 36 400.5;  
24/12/2003 DE 103 61 596.2; 22/04/2004 DE 10 2004 020 220.6;  
01/07/2004 DE 10 2004 032 051.9

(71) Depositante(s): Grünenthal Gmbh (DE)

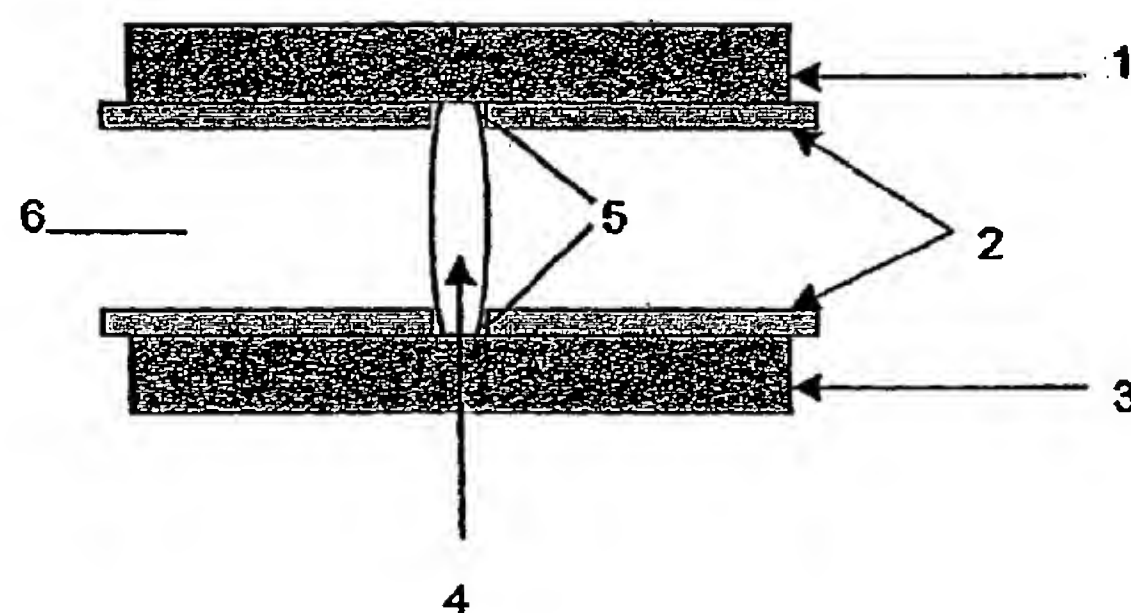
(72) Inventor(es): Johannes Bartholomäus, Heinrich Kugelmann,  
Elisabeth Arkenau-Meriae

(74) Procurador: Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT EP2004/008792 de 05/08/2004

(87) Publicação Internacional: WO 2005/016313 de 24/02/2005

(57) Resumo: "FORMA DE DOSAGEM PROTEGIDA CONTRA ABUSOS". A invenção relaciona-se a uma forma de dosagem termo-formada sem ser expulsa e protegida contra abusos, compreendendo ao menos um polímero natural ou sintético que tem uma força de ruptura de pelo menos de 500 N além de uma ou mais substâncias ativas que poderiam ser sujeitas ao abuso e opcionalmente adjuvantes fisiologicamente aceitáveis. A invenção relaciona-se também a um método correspondente para produzir a dita forma de dosagem.



**FORMA DE APRESENTAÇÃO SEGURA CONTRA ABUSO**

A presente invenção refere-se uma forma de administração termo moldada mediante extrusão sem descoramento, segura contra abuso, contendo além de uma ou  
5 várias substâncias ativas com potencial de abuso (A) bem como eventualmente substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis (B), pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e eventualmente pelo menos uma cera (D), sendo que o componente (C) bem como o componente (D) eventualmente  
10 presente, apresentam em cada caso uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, bem como um processo para a preparação da forma de dosagem de acordo com a invenção.

Um sem-número de substâncias ativas farmacêuticas, além de uma excelente eficácia em seu respectivo campo de  
15 aplicação, apresentam também um potencial de abuso, isto é, elas podem ser usadas por um dependente, para provocar efeitos, que não correspondem à sua finalidade definida. Assim por exemplo, os opiáceos, que mostram uma excelente eficácia no combate de dores fortes até muito fortes, são  
20 freqüentemente usados por dependentes para provocar estados eufóricos, extasiantes.

Para possibilitar o abuso, as formas de apresentação correspondentes tal como comprimidos ou cápsulas, são trituradas pelo dependente, por exemplo, trituradas em um  
25 gral, a substância ativa é extraída do pó assim obtido com auxílio de um líquido preferentemente aquoso e a solução resultante, eventualmente após filtração através de algodão ou celulose, é aplicada por via parenteral, especialmente intravenosa. Neste modo de ministração, ainda ocorre  
30 adicionalmente uma acelerada inundação da substância ativa

comparada com a aplicação oral abusiva, com o resultado desejado pelo dependente, a saber, o efeito estimulante. Este efeito estimulante também é obtido, quando a forma de apresentação pulverizada é aplicada por via nasal, isto é, aspirada. Já que formas de apresentação orais retardadas, que contêm substâncias ativas com potencial de abuso, usualmente não levam a um efeito estimulante desejado pelo dependente, mesmo em uma ingestão oral de quantidades abusivamente elevadas, estas também são trituradas e extraídas para o abuso.

Para evitar o abuso, foi proposto na US-A-4.070.494, acrescentar um agente intumescível à forma de apresentação. Este intumesce durante a adição de água para a extração da substância ativa e faz com que o filtrado separado do gel contenha apenas uma pequena quantidade de substância ativa.

Um preparado correspondente para evitar o abuso parenteral também serve de base ao comprimido de multicamadas publicado na WO 95/20947, que apresenta a substância ativa com potencial de abuso e pelo menos um formador de gel em cada caso separado em diversas camadas.

Um outro preparado para evitar o abuso parenteral é publicado na WO 03/15531 A2. Ali é descrita uma forma de apresentação contendo um opióide analgésico e um corante como agente adverso. A cor, que é liberada pela manipulação incompatível da forma de apresentação, deve impedir o dependente de usar essa forma de apresentação manipulada.

Uma outra possibilidade conhecida para dificultar o abuso, consiste em acrescentar antagonistas das substâncias ativas, tais como por exemplo, naloxon ou naltexon no caso de opióides ou compostos, que levem a reações de defesa

fisiológicas, tal como por exemplo, Raolix Ipecacuama = Brechwurz à forma de apresentação.

Mas já que, como dantes, na maioria dos casos de abuso, é necessária uma pulverização das formas de  
5 apresentação com uma substância ativa apropriada para o abuso, o objeto da invenção foi dificultar ou impedir a pulverização da forma de apresentação anterior ao abuso com os agentes que estão usualmente à disposição de um dependente potencial e assim, pôr à disposição uma forma de  
10 apresentação sólida para substâncias ativas com potencial de abuso, que na aplicação pretendida, assegure o efeito terapêutico desejado, mas da qual as substâncias ativas não podem ser transformadas através de simples pulverização, em uma forma adequada para o abuso.

15 Este objeto foi resolvido pela preparação da forma de apresentação termomoldada mediante extrusão sem descoramento, segura contra abuso de acordo com a invenção, que além de uma ou várias substâncias ativas com potencial  
de abuso (A), contém pelo menos um polímero sintético ou  
20 natural (C) e eventualmente pelo menos uma cera (D), sendo que o componente (C) e o componente (D) eventualmente presente, apresentam em cada caso uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

Através da aplicação de polímeros com a resistência à  
25 ruptura mínima indicada (medida, tal com indicado no pedido), preferentemente em tais quantidades, que também a forma de apresentação apresenta uma tal resistência à ruptura mínima de pelo menos 500 N, consegue-se evitar uma pulverização da forma de apresentação com agentes usuais e  
30 com isso, dificultar ou impedir o abuso seguinte.

Mesmo sem uma trituração satisfatória não é possível uma aplicação parenteral, especialmente intravenosa, segura ou a extração da substância ativa da mesma dura muito tempo para o dependente ou não se realiza o efeito estimulante na ingestão oral abusiva, pois não passa nenhuma liberação espontânea.

Por uma trituração entende-se de acordo com a invenção, a pulverização da forma de apresentação com agentes usuais, que estão usualmente à disposição de um dependente, tal como por exemplo, um gral e pistilo, um martelo, uma marreta ou outros meios comuns para pulverizar sob efeito dinâmico.

Portanto, a forma de apresentação de acordo com a invenção, é adequada para evitar o abuso parenteral, nasal e/ou oral de substâncias ativas, preferentemente de substâncias ativas farmacêuticas, com potencial de abuso.

Substâncias ativas farmacêuticas com potencial de abuso são conhecidas pelo especialista, igualmente como suas quantidades a serem usadas e processos para a sua preparação e podem ser apresentadas como tais, na forma de seus derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres ou em cada caso, na forma dos compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, especialmente na forma de seus sais ou solvatos correspondentes, como racematos ou estereoisômeros na forma de apresentação de acordo com a invenção. A forma de apresentação de acordo com a invenção, também é apropriada para a ministração de várias substâncias ativas farmacêuticas em uma forma de apresentação. Preferentemente a forma de apresentação contém apenas uma determinada substância ativa.

A forma de apresentação de acordo com a invenção, presta-se especialmente para evitar o abuso de pelo menos uma substância ativa farmacêutica, que é selecionada do grupo compreendendo opióides, tranqüilizantes, preferentemente benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de apresentação de acordo com a invenção, é apropriada de modo muito particular para evitar o abuso de um opióide, tranqüilizante ou de um outro narcótico, que é selecionado do grupo abrangendo N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (Alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (Allobarbital), alilprodina, alfapropina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-benzodiazepina (Alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (Amfepramon), (+)-a-metilfenetilamina (Amfetamina), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrila (Amfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (Amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, benxitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7<sup>a</sup>[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metóxi-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (Buprenorfin), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (Butobarbital), butorfanol (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetil-carbamato (Camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (Cathin / D-norpseudoefedrina), 4-óxido de 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamina



(clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazen, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (clorazepat), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3*β*-benzoiloxi-2*β*(1*aH*,5*aH*)-tropancarboxilato] (cocaína), 4,5*a*-epoxi-3-metóxi-17-metil-7-morfinan-6*a*-ol (codeína), i 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitol), ciclorfam, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfinina, dextromoramid, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato, (dextropropoxifen), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5*a*-epoxi-3-metóxi-17-metil-6*a*-morfinanol, (dihidroxicodeína), 4,5*α*-epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6*aR*, 10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (etiloflazepato), 4,5*α*-epoxi-3-etóxi-17-metil-7-morfinen-6*α*-ol (etilmorfina), etonitazen, 4,5*α*-epoxi-7*α*-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metóxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina),

N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamin),  
 7-[2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)etil]-teofilina) (fenetilina), 3-  
 ( $\alpha$ -metilfenetilamino)propionitrila (fenproporex), N-(1-  
 fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanila), 7-cloro-5-  
 5 (2-fluorfenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona  
 (fludiazepam), 5-(2-fluorfenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-  
 benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-  
 dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-  
 2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-  
 10 trifluoretil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam),  
 10-bromo-11b-(2-fluorfenil)-2,3,7,11b-  
 tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona  
 (haloxazolam), heroína, 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metóxi-17-metil-6-  
 morfinanona (hidrocodon), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-  
 15 morfinanona (hidromorfon), hidroxipetidina, isometadona,  
 hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12-dihidro-2,8-dimetil-  
 12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-  
 diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxiifenil)-1-metil-4-  
 piperidil]-1-propanona (ketobemidon(, (3S,6S)-6-  
 20 dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-ilacetato  
 (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-dimetilamino-4,4-difenil-3-  
 heptanona (levometadon), (-)-17-metil-3-morfinadol  
 (levorfanol), levofenacilmorfan, lofentanil, 6-(2-  
 clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-  
 25 imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona (loprazolam), 7-  
 cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-  
 2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-  
 1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-  
 (4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol  
 30 (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-



benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- $\alpha$ -  
 metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-  
 propiltrimetilenodicarbamato (meprobamato), meptazinol,  
 metazocina, metilmorfina, *N* $\alpha$ -dimetilfenetilamina  
 5 (metamfetamina), (+)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona  
 (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona  
 (metaqualon), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato]  
 (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico  
 (metilfenobarbital), 3,3-dimetil-5-metil-2,4-  
 10 piperidinodiona (metilprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-  
 fluorfenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina  
 (midazolam), 2-(benzidriilsulfinil)acetamida (modafinil),  
 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 $\alpha$ -diol (morfina),  
 mirofina, (+)-*trans*-3-(1,1-dimetil-heptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -  
 15 tetrahydro-1-hidroxi-6,6-dimetil-11-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-  
 9(6 $\alpha$ *H*)-ona (nabilon), nalbufen, nalorfina, narceína,  
 nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-  
 2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-  
 benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-  
 20 1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-  
 dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadon),  
 normorfina, norpipanona, o sumo coagulado das plantas  
 pertencentes ao gênero *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-  
 3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona  
 25 (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetrahydro-2-  
 metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona  
 (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metóxi-17-metil-6-  
 morfinanona (oxiconon), oximorfona, plantas e partes de  
 plantas das plantas pertencentes ao gênero *Papaver*  
 30 *somniferum* (inclusive o subgênero *setigerum*) (*Papaver*

somniferum), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona  
 (pernolin), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-  
 2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocin), ácido  
 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), etil-  
 5 (1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidin),  
 fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina,  
 piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina  
 (fenmetrazin), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico  
 (fenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-  
 10 cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona  
 (pinazepam), álcool  $\alpha$ -(2-piperidil)-benzidrílico  
 (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-  
 bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-  
 (ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona  
 15 (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina,  
 propoxifen, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-  
 piperidil)propionamida, metil{3-[4-metoxicarbonil-4-(N-  
 fenilpropanamido)piperidino]propanoato} (remifentanil),  
 ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital),  
 20 ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secobarbital),  
 N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-  
 piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-  
 metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam),  
 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-  
 25 2(3*H*)-ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-  
 ciclohexen-1-carboxilato) (tilidin (cis e trans)),  
 tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-  
 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam),  
 ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital),  
 30 (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (1*R*,

2R, 4S)-2-[dimetilamino)metil-4-(p-fluorbenziloxi)-1-(m-  
 metoxifenil)ciclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-dimetilaminometil-  
 ciclohexil)-fenol, (1S, 2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-  
 metil-propil)-fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxi-  
 5 fenil)-2-metil-pentan-2-ol (1RS, 3RS, 6RS)-6-  
 dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol,  
 preferentemente como racemato, 3-(2-dimetilaminometil-1-  
 hidroxil-ciclohexil)-fenil-2-(4-isobutil-fenil)-propionato,  
 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxil-ciclohexil)fenil 2-(6-  
 10 metoxi-naftalen-2-il)-propionato, 3-(2-dimetilaminometil-  
 ciclohex-1-enil)-fenil 2-(4-isobutil-fenil)-propionato, 3-  
 (2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenil 2-(6-metoxi-  
 naftalen-2-il)-propionato, éster (3-(2-dimetilaminometil-1-  
 hidroxil-ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-  
 15 trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-  
 hidroxil-ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxil-4-  
 trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-  
 hidroxil-ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-  
 hidroxil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxil-  
 20 ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxil-4-metil-  
 benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxil-  
 ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxil-4-metoxi-  
 benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxil-  
 ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxil-5-nitro-  
 25 benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxil-  
 ciclohexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-  
 hidroxil-bifenil-4-carboxílico, bem como compostos  
 estereoisômeros correspondentes, em cada caso seus  
 derivados correspondentes, especialmente amidas, ésteres ou  
 30 éteres em cada caso seus compostos fisiologicamente

aceitáveis, especialmente seus sais e solvatos, de modo particularmente preferido, cloridratos.

A forma de apresentação de acordo com a invenção, presta-se especialmente para evitar o abuso de uma substância ativa opióide selecionada do grupo abrangendo  
5 oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol e seus derivados ou compostos fisiologicamente aceitáveis, preferentemente seus sais e solvatos, preferentemente seus cloridratos.

Além disso, a forma de apresentação de acordo com a  
10 invenção, é especialmente adequada para evitar o abuso de uma substância ativa opióide selecionada do grupo abrangendo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-  
15 (3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclohexil)-fenol, seus sais fisiologicamente aceitáveis, preferentemente cloridratos, enantiômeros fisiologicamente aceitáveis, estereoisômeros, diastereômeros e racematos e seus derivados  
20 fisiologicamente aceitáveis, preferentemente éteres, ésteres ou amidas.

Esses compostos ou seus processos de preparação são descritos na EP-A-693475 ou EP-A-780369. As descrições correspondentes são introduzidas neste caso, como  
25 referência e valem como parte da publicação.

Para obter a resistência à ruptura necessária da forma de apresentação de acordo com a invenção, introduz-se pelo menos um polímero sintético ou natural (C) com uma resistência à ruptura, medida conforme o método publicado  
30 no presente pedido, de pelo menos 500 N. Para este fim,

seleciona-se de preferência, pelo menos um polímero do grupo abrangendo óxidos de polialquileno, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloreto de polivinila, policarbonato, poliestireno, poliácrlato, seus copolímeros e misturas de pelo menos dois dos polímeros mencionados. São preferidos óxidos de polialquileno termoplásticos, de peso molecular elevado. Particularmente são preferidos óxidos de polietileno de peso molecular elevado com um peso molecular de pelo menos 0,5 milhões, preferentemente pelo menos 1 milhão até 15 milhões, determinado por medições reológicas. Esses polímeros apresentam uma viscosidade a 25°C de 4500 até 17600 cP, medida em uma solução aquosa a 5 % em peso, com auxílio de um viscosímetro de Brookfield, modelo RVF (fuso nº 2 / velocidade de rotação de 2 rotações por minuto), de 400 até 4000 cP, medida em uma solução aquosa a 2 % em peso, com auxílio do viscosímetro citado (fuso nº 1 ou 3 / velocidade de rotação de 10 rotações por minuto) ou de 1650 até 10000 cP, medida em uma solução aquosa a 1 % em peso, com auxílio do viscosímetro citado (fuso nº 2 / velocidade de rotação 2 rotações por minuto).

Os polímeros são preferentemente aplicados como pós. eles podem ser solúveis em água.

Além disso, adicionalmente à obtenção da resistência à ruptura necessária da forma de apresentação de acordo com a invenção, introduz-se pelo menos uma cera natural ou sintética (D) com uma resistência à ruptura, medida conforme o método publicado no presente pedido, de pelo menos 500 N. São preferidas ceras com um ponto de

amolecimento de pelo menos 60°C. Particularmente são preferidas cera de carnaúba e cera de abelhas. De modo muito particular, prefere-se a cera de carnaúba. Cera de carnaúba é uma cera natural, que é obtida das folhas da palma de carnaúba e apresenta um ponto de amolecimento de pelo menos = 80°C. Na utilização adicional do componente de lavagem este é aplicado junto com pelo menos um polímero (C) em quantidades tais, que a forma de apresentação apresenta uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

10 Preferentemente o componente (C) é aplicado em uma quantidade de 20 até 99,9 % em peso, de modo particularmente preferido, de pelo menos 30 % em peso, de modo muito particularmente preferido de pelo menos 40 % em peso, com relação ao peso total da forma de apresentação.

15 Como substâncias auxiliares (B) podem ser usadas as substâncias auxiliares usuais conhecidas para a formulação de formas de apresentação sólidas. Estas são preferentemente plastificantes, tais como polietilenoglicol, substâncias auxiliares, polímeros preferentemente hidrófobos ou hidrófilos, preferentemente hidrófilos, que influenciam a liberação da substância ativa, de modo muito particularmente preferido hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxipropilcelulose e/ou antioxidantes. Como antioxidantes prestam-se ácido ascórbico, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, sais do ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina c, vitamina E e seus derivados, bissulfito de sódio, de modo particularmente preferido butil-hidroxitolueno (BHT) ou butil-hidroxianisol (BHA) e  $\alpha$ -  
30 tocoferol.



O antioxidante é preferentemente aplicado em quantidades de 0,01 até 10 % em peso, de preferência 0,03 até 5 % em peso, com relação ao peso total da forma de apresentação.

5 As formas de apresentação de acordo com a invenção, destacam-se pelo fato, de que em virtude de sua dureza, elas não devem ser pulverizadas com auxílio de agentes de trituração usuais, tais como gral e pistilo, que estão à disposição do dependente. Com isso, está praticamente  
10 excluído um abuso oral, parenteral, especialmente intravenoso ou nasal. No entanto, para prevenir qualquer possível abuso das formas de apresentação de acordo com a invenção, as formas de apresentação de acordo com a invenção, podem conter em uma forma de realização preferida  
15 como substâncias auxiliares (B), outros agentes que dificultam ou impedem o abuso.

Assim, a forma de apresentação segura contra o abuso de acordo com a invenção, que além de uma ou várias substâncias ativas com potencial de abuso, pelo menos um  
20 polímero formador de dureza (C) e eventualmente pelo menos uma cera (D), ainda pode apresentar pelo menos um dos seguintes componentes (a)-(e) como substâncias auxiliares (B):

- 25 (a) pelo menos uma substância excitante da região nasal e/ou garganta,
- (b) pelo menos um agente aumentador de viscosidade, que em um extrato obtido com auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso da forma de apresentação forma um gel, o qual preferentemente ao ser introduzido em  
30 mais uma quantidade de um líquido aquoso, continua

visualmente distinguível,

(c) pelo menos um antagonista para cada uma das substâncias ativas com potencial de abuso,

(d) pelo menos um emético,

5 (e) pelo menos um corante como agente adverso

(f) pelo menos um princípio amargo.

Os componentes (a) até (f) são respectivamente apropriados por si só adicionalmente para a segurança da forma de apresentação contra abuso de acordo com a  
10 invenção. Desta forma, o componente (a) é preferentemente adequado para a segurança contra o abuso nasal, oral e/ou parenteral, preferentemente intravenoso, o componente (b) preferentemente contra o abuso parenteral, de modo particularmente preferido, intravenoso e/ou nasal, o  
15 componente (c) preferentemente contra o abuso nasal e/ou parenteral, de modo particularmente preferido, intravenoso, o componente (d) preferentemente contra o abuso parenteral, de modo particularmente preferido, intravenoso e/ou oral e/ou nasal, o componente (e), como meio de intimidação  
20 visual contra o abuso oral ou parenteral e o componente (f), contra o abuso oral ou nasal. Através da co-utilização de acordo com a invenção, de pelo menos um dos componentes mencionados acima, consegue-se dificultar ainda mais efetivamente o abuso nas formas de apresentação de acordo  
25 com a invenção.

Em uma forma de realização, a forma de apresentação de acordo com a invenção, também pode apresentar dois ou vários dos componentes (a)-(f) em uma combinação, preferentemente (a), (b) e eventualmente (c) e/ou (f) e/ou  
30 (e) ou (a), (b) e eventualmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

Em uma outra forma de realização, a forma de apresentação de acordo com a invenção, pode apresentar todos os componentes (a)-(f).

Desde que a forma de apresentação contra abuso de  
5 acordo com a invenção, compreenda o componente (a), tomam-se em consideração como substâncias excitantes da região nasal e garganta de acordo com a invenção, todas as substâncias, que ao serem correspondentemente aplicadas através da região nasal e/ou garganta, provocam uma reação  
10 do corpo, que ou é tão desagradável para o dependente, que ele não quer prosseguir com a aplicação ou por exemplo, uma ardência ou pode interagir de modo e maneira fisiológica em uma absorção da substância ativa correspondente, por exemplo, através de um aumento da formação de secreção  
15 nasal ou espirro. Essas substâncias que excitam usualmente a região nasal e/ou garganta também podem provocar na aplicação parenteral, especialmente intravenosa, uma sensação muito desagradável até dores insuportáveis, de modo que o dependente não quer ou não consegue continuar a  
20 ingestão por mais tempo.

Substâncias excitantes da região nasal e/ou garganta particularmente adequadas, são aquelas substâncias, que provocam uma ardência, um prurido, espirro, um aumento da formação de secreção ou uma combinação de pelo menos dois  
25 desses estímulos. Substâncias correspondentes e suas quantidades a serem usualmente aplicadas são em si conhecidas pelo especialista ou podem ser determinadas por simples pré-ensaios.

A substância excitante da região nasal e/ou garganta  
30 do componente (a) baseia-se preferentemente em uma ou

várias substâncias constitutivas ou em uma ou várias partes de plantas de pelo menos uma droga pesada.

Drogas pesas correspondentes são em si conhecidas pelo especialista e são descritas por exemplo, em  
5 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" pelo Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revista, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - Nova York, 1982, páginas 82 e seguintes. A descrição correspondente é introduzida aqui, como referência e vale como parte da publicação.

10 Por unidade de apresentação entende-se uma unidade de dosagem separada ou separável, tal como por exemplo, um comprimido ou uma cápsula.

Preferivelmente, a forma de apresentação de acordo com a invenção, pode ser acrescentadas como componente (a) a  
15 uma ou várias substâncias constitutivas pelo menos de uma droga pesada, selecionada do grupo formado de Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (pimenta de caiena), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae  
20 Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (pimenta), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma e Zingiberis Rhizoma, de modo particularmente preferido, do grupo formado de Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (pimenta de caiena)  
25 e Piperis nigri Fructus (pimenta).

No caso das substâncias constitutiva das drogas pesadas, trata-se preferentemente de compostos o-metoxi(metil)-fenol, compostos de amida de ácido, óleos de mostarda ou compostos de sulfeto ou de compostos derivados  
30 dos mesmos.

Particularmente, prefere-se pelo menos uma substância constitutiva das drogas pesadas selecionada do grupo formado de miristicin, elemicin, isoeugenol,  $\alpha$ -asaron, safrol, gingeróis, xantorrizol, capsaicinóides, preferentemente capsaicina, derivados de capsaicina, tal como N-vanilil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina e nomorcapsaicina, piperina, preferentemente trans-piperina, glucosinolatos, preferentemente à base de óleos de mostarda não voláteis, de modo particularmente preferido, à base de óleo de p-hidroxibenzilmostarda, óleo de metilmercaptomostarda ou óleo de metilsulfonilmostarda e compostos derivados dessas substâncias constitutivas.

Preferivelmente, a forma de apresentação de acordo com a invenção, pode conter as partes das plantas das drogas pesadas correspondentes em uma quantidade de 0,01 até 30 % em peso, de modo particularmente preferido, de 0,1 até 0,5 % em peso, em cada caso com relação ao peso total da unidade de apresentação.

Quando uma ou várias substâncias constitutivas das drogas pesadas correspondentes são aplicadas, sua quantidade em uma unidade de apresentação de acordo com a invenção, importa preferentemente em 0,001 até 0,005 % em peso, com relação ao peso total da unidade de apresentação.

Uma outra possibilidade de prevenir contra abuso na forma de apresentação de acordo com a invenção, consiste em acrescentar à forma de apresentação pelo menos um agente aumentador de viscosidade como outro componente (b) que evita o abuso que, em um extrato aquoso obtido com auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso,

preferencialmente como um extrato obtido da forma de apresentação, forma um gel, que é aplicável quase sem risco e preferentemente continua visualmente distinguível ao ser introduzido em outra quantidade de um líquido aquoso.

5           Distinguibilidade visual no sentido da presente invenção significa, que o gel contendo substância ativa, formado com auxílio de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, ao ser introduzido preferivelmente com auxílio de uma agulha de injeção em outra quantidade de  
10 líquido aquoso a 37°C, continua essencialmente insolúvel e coerente e de maneira simples não pode ser disperso de modo tal, que seja possível uma aplicação parenteral, especialmente intravenosa, segura. A duração da distinguibilidade visual importa preferentemente em pelo  
15 menos um minuto, preferentemente em pelo menos 10 minutos.

O aumento da viscosidade do extrato leva a que sua viabilidade em usar agulha ou a injetabilidade é dificultada ou mesmo impossibilitada. Desde que o gel continue distinguível, significa que o gel obtido, ao ser  
20 introduzido em uma outra quantidade de líquido aquoso, por exemplo, através de injeção no sangue, conserva-se inicialmente na forma de um fio amplamente coerente, que na verdade, pode ser dividido em pedaços menores através de ação mecânica, mas não ser tão disperso ou mesmo  
25 dissolvido, que seja possível uma aplicação parenteral, especialmente intravenosa, segura. Na combinação com pelo menos um componente (a) até (e) eventualmente presente, isto leva adicionalmente a uma ardência desagradável, emese, a um mau gosto e/ou a uma intimidação visual.

30           Por conseguinte, uma aplicação intravenosa de um gel



correspondente levaria com grande probabilidade, ao entupimento de vasos, ligado com graves danos do dependente relativos à saúde.

Para rever, se o agente aumentador de viscosidade é adequado como componente (b) para a aplicação na forma de apresentação de acordo com a invenção, a substância ativa é misturada com o agente aumentador de viscosidade e suspenso em 10 ml de água a uma temperatura de 25°C. Caso se forme um gel que satisfaça as condições mencionadas acima, o agente aumentador de viscosidade é apropriado para a prevenção ou impedimento do abuso adicional nas formas de apresentação de acordo com a invenção.

Desde que o componente (b) seja acrescentado à forma de apresentação de acordo com a invenção, aplicam-se preferentemente um ou vários agentes aumentadores de viscosidade, que são selecionados do grupo abrangendo celulose microcristalina com 11 % em peso, de carboximetilcelulose-sódio (Avicel<sup>®</sup> RC 591), carboximetilcelulose-sódio (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), ácido poliacrílico (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), pectina, preferentemente de frutas cítricas ou maçãs (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), amido de milho amilóide (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), farinha de caroço de guar (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), lota-Carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), goma karaya, goma gelano (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), galactomanana (Meyprogat 150<sup>®</sup>), farinha de semente de Tara (Polygum 43/1<sup>®</sup>), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-

LB<sup>®</sup>), hialuronato de sódio, traganto, goma Tara (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), goma welan de polissacarídeo fermentado (K1A96), goma xantana (Xantural 180<sup>®</sup>). Xantanas são particularmente preferidas. As denominações indicadas entre parênteses são os nomes comerciais, entre os quais os respectivos materiais estão no mercado. Em geral, basta uma quantidade de 0,1 até 20 % em peso, de modo particularmente preferido, 0,1 até 15 % em peso, com relação ao peso total da forma de apresentação, dos/do agente/s aumentadores de viscosidade mencionados, para preencher as condições mencionadas acima.

Os agentes aumentadores de viscosidade do componente (b), desde que previstos, apresentam-se na forma de apresentação de acordo com a invenção, preferentemente em quantidades de  $\geq 5$  mg por unidade de apresentação, isto é, por unidade de dosagem.

Em uma forma de realização particularmente preferida da presente invenção, aplicam-se como componente (b) aqueles agentes aumentadores de viscosidade, que na extração da forma de apresentação com a quantidade mínima necessária de líquido aquoso formam um gel, que inclui bolhas de ar. Os géis assim obtidos destacam-se por uma aparência turva, pela qual o dependente potencial é adicionalmente opticamente prevenido e impedido de sua aplicação parenteral.

O componente (C) eventualmente também pode servir como agente aumentador de viscosidade adicional, que forma um gel com auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso.

Também é possível, formular os agentes aumentadores de viscosidade e os componentes restantes em disposição

especialmente separada uma da outra na forma de apresentação de acordo com a invenção.

Além disso, a forma de apresentação de acordo com a invenção, pode apresentar o componente (c) para a prevenção e segurança contra abuso, isto é, um ou vários antagonistas para a substância ativa ou as substâncias ativas com potencial de abuso, sendo que a quantidade de antagonistas se apresenta de preferência, especialmente separada dos componentes restantes da forma de apresentação de acordo com a invenção e não desenvolvem nenhum efeito no uso conforme a definição.

Antagonistas apropriados para impedir o abuso das substâncias ativas são em si conhecidas pelo especialista e podem apresentar-se na forma de apresentação como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres ou em cada caso na forma dos compostos correspondentes fisiologicamente aceitáveis, especialmente na forma de seus sais ou solvatos.

Desde que a substância ativa presente na forma de apresentação seja um opióide, utiliza-se como antagonista preferentemente um antagonista selecionado do grupo abrangendo naloxona, naltrexona, nalmefer, nalid, nalmexon, nalorfin ou nalufin, em cada caso eventualmente na forma de um composto correspondente fisiologicamente aceitável, especialmente na forma de uma base, de um sal ou solvato. Preferencialmente, os antagonistas correspondentes, desde que seja previsto um acabamento com o componente (c), são usados em uma quantidade de  $\geq 1$  mg, de modo particularmente preferido, em uma quantidade de 3 até 100 mg, de modo muito particularmente preferido, em uma quantidade de 5 até 50 mg

por forma de apresentação, isto é, por unidade de apresentação.

Quando a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresenta um estimulante como substância ativa, o antagonista é preferentemente um neuroléptico, preferentemente pelo menos um composto selecionado do grupo consistindo de haloperidol, prometacin, fluofenozina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, cloproteaxina, zuclopantexol, flupentexol, 10 pritipendila, zotepina, penperidol, piparmeron, melperol e bromperidol.

Preferentemente a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresenta esses antagonistas em uma dosagem terapêutica usual, conhecida pelo especialista, de modo particularmente preferido, em uma quantidade dupla até 15 tripla comparada com a dosagem usual, por unidade de dosagem.

Desde que a combinação para a prevenção e segurança da forma de apresentação contra abuso compreenda o componente 20 (d), ela pode apresentar pelo menos em emético, que se apresenta preferentemente em uma disposição espacialmente separada dos componentes restantes da forma de apresentação de acordo com a invenção e que na aplicação pretendida, não deveria desenvolver nenhum efeito no corpo.

25 Eméticos apropriados para impedir o abuso de uma substância ativa são em si conhecidos pelo especialista e podem apresentar-se como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres ou em cada caso na forma de compostos correspondentes, 30 fisiologicamente aceitáveis, especialmente na forma de seus

sais ou solvatos na forma de apresentação de acordo com a invenção.

Na forma de apresentação de acordo com a invenção, toma-se em consideração preferentemente um emético à base de uma ou várias substâncias constitutivas de Radix Ipecacuanhas (Brechwurzel), preferentemente à base da substância constitutiva Emetin, tal como são descritas por exemplo, em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" pelo Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revista, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nova York 1982. A descrição da literatura correspondente é introduzida neste caso, como referência e vale como parte da publicação.

Preferentemente a forma de apresentação de acordo com a invenção, como componente (d), pode conter o emético emetin, preferencialmente em uma quantidade de  $\geq 3$  mg, de modo particularmente preferido,  $\geq 10$  mg e de modo muito particularmente preferido, em uma quantidade de  $\geq 20$  mg por forma de apresentação, isto é, unidade de dosagem.

De modo igualmente preferido, pode aplicar-se apomorfina como emético na segurança de abuso de acordo com a invenção, preferentemente em uma quantidade de preferencialmente  $\geq 3$  mg, de modo particularmente preferido,  $\geq 5$  mg e de modo muito particularmente preferido,  $\geq 7$  mg por unidade de dosagem.

Desde que a forma de apresentação de acordo com a invenção, contenha o componente (e) como outra substância auxiliar inibidora de abuso, provoca-se através do uso de um tal corante, especialmente na tentativa de extrair a substância ativa para uma aplicação parenteral,

preferentemente intravenosa, uma intensa coloração de uma  
solução aquosa correspondente, que pode levar à intimidação  
do dependente potencial. Também um abuso oral, que  
usualmente é introduzido através de uma extração aquosa da  
5 substância ativa, pode ser evitado por esta coloração.  
Corantes apropriados, bem como as quantidades necessárias  
para o efeito de intimidação necessário, são deduzidos da  
WO 03/015531, sendo que a publicação correspondente deve  
valer como parte da presente publicação e com isso, é  
10 introduzida como referência.

Desde que a forma de apresentação de acordo com a  
invenção, contenha o componente (f) como substância  
auxiliar inibidora de abuso adicional, então evita-se  
adicionalmente por essa adição de pelo menos um princípio  
15 amargo a piora do sabor incidente da forma de apresentação  
do abuso oral e/ou nasal.

Princípios amargos adequados bem como as quantidades  
eficazes para o uso são deduzidas da US-2003/0064099 A1,  
cuja publicação correspondente deve valer como publicação  
20 do presente pedido e ser introduzida neste caso, como  
referência. Como princípios amargos prestam-se  
preferentemente essências aromáticas, preferentemente  
essência de hortelã-pimenta, essência de eucalipto,  
essência de amêndoas amargas, mentol, aromas de frutas,  
25 preferentemente aromas de limões, laranjas, grapefruit ou  
misturas dos mesmos e/ou benzoato de denatônio (Bitrex®).  
Particularmente, prefere-se o benzoato de denatônio.

A forma de apresentação sólida de acordo com a  
invenção, é adequada para a ingestão oral, vaginal ou  
30 retal, preferentemente para a oral. Preferentemente ela não



tem forma de filme. A forma de apresentação de acordo com a invenção, pode apresentar-se em forma multiparticular, preferentemente na forma de microtabletes, microcápsulas, micropelotas, granulados, esferóides, pérolas ou pelotas, eventualmente trasfegadas para cápsulas ou prensadas para formar comprimidos, preferencialmente para a ministração oral. Preferentemente, as formas multiparticulares apresentam um tamanho ou distribuição de tamanho na faixa de 0,1 até 3 mm, de modo particularmente preferido, na faixa de 0,5 até 2 mm. Dependendo da forma de apresentação desejável, eventualmente as substâncias auxiliares (B) usuais também são co-utilizadas para a formulação da forma de apresentação.

A forma de apresentação segura contra abuso de acordo com a invenção, é preparada mediante termo-moldagem com auxílio de um extrusor, sem que com isso, seja observado um descoramento do extrusado.

Para examinar a extensão do descoramento através dessa termo-moldagem, determina-se inicialmente a coloração da mistura dos componentes de partida, a partir dos quais consiste a forma de apresentação, sem adição de um componente que confere cor, tal como por exemplo, um pigmento colorido ou um componentes de cor própria (por exemplo,  $\alpha$ -tocoferol). Essa composição é então, termomoldada de acordo com a invenção, sendo que todos os estágios do processo inclusive o resfriamento do extrusado são efetuados sob atmosfera de gás inerte. Em comparação com isso, prepara-se a mesma composição pelo mesmo processo, mas sem atmosfera de gás inerte, da composição de partida da forma de apresentação preparada de acordo com a

invenção e da forma de apresentação preparada para a comparação, determina-se a coloração. A determinação é realizada com auxílio de "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EUA, edição de 1966. Contanto que a coloração da forma de apresentação termo-moldada de acordo com a invenção, apresente uma coloração com o número de identificação N 9,5/, no entanto, no máximo uma coloração com o número de identificação 5Y 9/1, a termo-moldagem é escalonada com uma "sem. descoramento". Contanto que a forma de apresentação apresente uma coloração com o número de identificação 5Y 9/2 ou mais determinada de acordo com Munsell Book of Colour, a termo-moldagem é classificada como sendo uma "com descoramento".

Surpreendentemente, as forma de apresentação sólidas, seguras contra abuso de acordo com a invenção, não apresentam nenhum descoramento a ser escalonado de acordo com a classificação acima, quando todo o processo de preparação é efetuado sob uma atmosfera de gás inerte, preferentemente sob uma atmosfera de nitrogênio com auxílio de um extrusado para a termo-moldagem.

Um outro objeto da presente invenção portanto, é um processo para a preparação das formas de apresentação seguras contra abuso de acordo com a invenção, que é caracterizado pelo fato de se

z) misturar os componentes (A), (B), (C) e o componente (D) eventualmente presente, bem como misturar junto os componentes a) até f) eventualmente presentes, desde que necessário, separadamente com a aplicação do componente (C) e eventualmente (D),

y) aquecer a mistura resultante ou as misturas resultantes no extrusor pelo menos até o ponto de amolecimento do componente (C) e extrusar sob efeito dinâmico através da abertura de saída do extrusor,

5 x) isolar o extrusado ainda plástico e moldá-lo para formar a forma de apresentação ou

w) moldar o extrusado unificado resfriado e eventualmente outra vez aquecido para formar a forma de apresentação,

10 sendo que os estágios dos processos y) e x) e eventualmente os estágios dos processos z) e w) são efetuados sob atmosfera de gás inerte, preferentemente atmosfera de nitrogênio.

A mistura dos componentes de acordo com o estágio do processo z) já pode ser igualmente efetuada no extrusor.

15 A mistura dos componentes (A), (B), (C) e eventualmente (D), bem como ou dos outros componentes (a) - (f) eventualmente presentes e eventualmente dos componentes (C) e do componente (D) eventualmente presente, também pode  
20 ser eventualmente efetuada em cada caso, em um misturador conhecido pelo especialista. O misturador pode ser por exemplo, um misturador de cilindros, misturador vibrador, misturador de cisalhamento ou misturador forçado.

Preferencialmente antes da mistura com os outros  
25 componentes, o componente (C) e o componente (D) eventualmente presente são providos de acordo com a invenção, com um antioxidante. Isso pode ser efetuado através da mistura dos dois componentes (C) e o antioxidante, preferentemente em que o antioxidante é  
30 dissolvido ou suspenso em um solvente levemente volátil e

essa solução ou suspensão é misturada homogeneamente com o componente (C) e o componente (D) eventualmente presente e o solvente é removido por secagem, preferentemente sob atmosfera de gás inerte.

5        Para a preparação das formas de apresentação de acordo com a invenção, que contém subunidades com outras substâncias auxiliares que impedem ou dificultam o abuso, as misturas de acordo com z) podem ser co-extrusadas ou extrusadas separadamente.

10       Em todo caso, a mistura aquecida no extrusor até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C), preferentemente fundida, ou misturas do extrusor é extrusada através de um bocal com pelo menos uma perfuração.

15       Para a execução do processo de acordo com a invenção, usam-se preferentemente extrusores usuais, de modo particularmente preferido, extrusores com parafuso sem fim, que são dotados tanto com um ou com dois parafusos sem fim.

Preferencialmente, o extrusor apresenta pelo menos  
20       duas zonas de temperatura, sendo que na primeira zona, que se conecta a uma zona de entrada e eventualmente a uma zona de mistura, o aquecimento da mistura se realiza até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C). A passagem da mistura encontra-se preferencialmente em 2,0 kg até 8,0  
25       kg/hora.

Após o aquecimento até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C), a mistura fundida é transportada com auxílio das roscas sem fim, ulteriormente homogeneizada, comprimida, compactada, de modo que  
30       imediatamente antes da saída do bocal do extrusor ela

apresenta uma pressão mínima de 5 bar, preferencialmente pelo menos 10 bar e é extrusada através do bocal como ramal de extrusão ou ramais de extrusão, dependendo da quantidade de perfurações que o bocal apresenta. Deste modo, o bocal ou as perfurações podem apresentar uma secção transversal redonda, oblonga ou oval, sendo que a secção redonda apresenta preferentemente um diâmetro de 0,1 mm até 15 mm, a secção oblonga se apresenta com um ajuste de comprimento máximo de 21 mm e com uma dilatação transversal de 10 mm.

De preferência, o bocal ou as perfurações têm uma secção redonda. A camisa do extrusor aplicado de acordo com a invenção, pode ser aquecido ou resfriado. A temperatura correspondente, isto é, o aquecimento ou resfriamento, regula-se em que a mistura a ser extrusada apresenta pelo menos uma temperatura média (temperatura de produto) correspondente à temperatura de amolecimento do componente (C) e não aumenta acima de uma temperatura, na qual a substância ativa a ser transformada com potencial de abuso possa causar danos. De preferência, a temperatura da mistura a ser extrusada é ajustada abaixo de 180° C, preferentemente abaixo de 150° C, mas pelo menos à temperatura de amolecimento do componente (C).

Após a extrusão da mistura fundida e eventualmente resfriamento do ramal extrusado ou dos ramais extrusados, efetua-se preferentemente uma trituração do extrusado. Essa trituração pode ser efetuada preferencialmente através do corte dos extrusados por meio de facas de funcionamento longitudinal ou giratório, cortadores de jato de água, arames, lâminas ou com auxílio de cortadores a laser.

Para um armazenamento intermediário ou armazenamento

final do extrusado eventualmente unificado ou da forma definitiva da forma de apresentação de acordo com a invenção, não é mais necessária uma atmosfera de gás inerte.

5 O extrusado isolado pode ser pelletizado com métodos usuais ou ser comprimido em tabletes, para dar o molde final à forma de apresentação. Mas também é possível, não isolar o extrusado em forma de ramal e com auxílio de calandras em sentido contrário, que apresentam cavidades  
10 opostas em sua camisa rotativa, moldá-lo para a forma final, preferentemente de um tablete e separar os mesmos com auxílio de métodos usuais.

Caso o extrusado eventualmente isolado não seja imediatamente moldado para formar o molde final, mas sim,  
15 resfriado para o armazenamento, então após o armazenamento deve-se providenciar uma atmosfera de gás inerte, preferentemente uma atmosfera de nitrogênio, que precisa ser mantida no aquecimento do extrusado armazenado até a plastificação e moldagem definitiva para a forma de  
20 apresentação.

A ação da força no extrusado sobre a mistura pelo menos plastificada, é ajustada através do controle da velocidade de rotação da instalação de transporte no extrusor e sua geometria e através do dimensionamento da  
25 abertura de saída de modo tal, que no extrusor forma-se a pressão necessária para este fim, preferentemente antes da imediata extrusão da mistura plastificada. Através de simples pré-ensaios, podem ser determinados os parâmetros de extrusão necessários para a respectiva composição, que  
30 levam a uma forma de apresentação com uma resistência à



ruptura de pelo menos 500 N.

Em uma outra forma de realização preferida, a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresenta-se na forma de um tablete, de uma cápsula ou na forma de um sistema terapêutico osmótico oral (OSOS), preferentemente quando há pelo menos mais um outro componente (a) - (f) que preventivo do abuso.

Contanto que os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estejam presentes na forma de apresentação de acordo com a invenção, deve-se observar, para que eles sejam formulados ou dosados tão pouco de modo tal, que eles praticamente não possam desenvolver um efeito prejudicial para o paciente ou para a eficácia da substância na aplicação pretendida da forma de apresentação ativa.

Quando a forma de apresentação de acordo com a invenção contém os componentes (d) e/ou (f), a dosagem deve ser selecionada de modo tal, que não seja provocado nenhum efeito negativo na aplicação oral pretendida. No entanto, se a dosagem pretendida é ultrapassada em um abuso, esta causa náusea ou ânsia de vômito ou um mau gosto. A respectiva quantidade do componente (d) e/ou (f), que ainda é tolerada pelo paciente na aplicação oral pretendida, pode ser determinada pelo especialista por pré-ensaios simples.

Mas desde que independentemente da capacidade de pulverização praticamente impossível da forma de apresentação de acordo com a invenção, para a segurança da forma de apresentação, é prevista a aplicação dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), esses componentes deveriam ser aplicados em uma dosagem tão elevada, que em uma aplicação abusiva da forma de apresentação eles

provoquem um efeito negativo intenso. Isso é obtido preferentemente por uma separação espacial pelo menos da substância ativa ou das substâncias ativas dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), sendo que preferentemente a substância ativa ou as substâncias ativas se apresentam em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y) e ainda que os componentes (c), (d) e (f) na aplicação pretendida da forma de apresentação não desenvolvem seu efeito na ingestão e/ou no corpo e os componentes de formulação restantes, especialmente o componente (C) e eventualmente (D), são idênticos.

Contanto que a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresente pelo menos dois dos componentes (c) e (d) ou (f), estes podem apresentar-se nas mesmas ou em diferentes subunidades (Y). Preferentemente todos os componentes (c) e (d) e (f) encontram-se, contanto presentes, em uma e na mesma subunidade (Y).

Subunidades no sentido da presente invenção, são formulações sólidas, que em cada caso além das substâncias ativas usuais conhecidas pelo especialista, contêm a(s) substância(s) ativa(s), pelo menos um polímero (C) e o componente (D) eventualmente presente e eventualmente pelo menos um dos componentes (a) e/ou (b) e/ou (e) eventualmente presente ou em cada caso pelo menos um polímero (C) e eventualmente (D) e o(s) antagonista(s) e/ou o emético (os eméticos) e/ou o componente (e) e/ou o componente (f) e eventualmente pelo menos um dos componentes (a) e/ou (b) eventualmente presente. Com isso, deve-se observar, para que cada uma das subunidades

mencionadas seja formulada conforme os processos indicados acima.

Uma vantagem essencial da formulação separada das substâncias ativas dos componentes (c) ou (d) ou (f) nas subunidades (X) e (Y) da forma de apresentação de acordo com a invenção, consiste em que na sua aplicação pretendida os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) praticamente não são liberados durante a ingestão e/ou no corpo ou são liberados apenas em quantidades tão pequenas, que eles não desenvolvem um efeito prejudicial no paciente ou no sucesso da terapia ou na passagem pelo corpo do paciente são cedidos apenas àqueles locais de liberação, nos quais não é realizada uma reabsorção satisfatória para sua eficácia. Preferentemente, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) praticamente não são liberados no corpo do paciente na aplicação pretendida da forma de apresentação ou não são percebidos pelo paciente.

O especialista entende, que essas condições mencionadas acima podem variar em função dos componentes (c), (d) e/ou (f) aplicados em cada caso, bem como da formulação das subunidades ou da forma de apresentação. A ótima formulação para a respectiva forma de apresentação pode ser determinada por simples pré-ensaios. É decisivo, que as respectivas subunidades contenham o polímero (C) e eventualmente o componente (D) e tenham sido formuladas da maneira indicada acima.

Caso os dependentes consigam contra a expectativa, triturar uma tal forma de apresentação de acordo com a invenção, a qual apresenta os componentes (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (Y), com o propósito da

ingestão abusiva da substância ativa e obter um pó, que é extraído com um agente de extração apropriado, obtém-se além da substância ativa, também o respectivo componente (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) em uma forma, na qual ela não é separada da substância ativa de maneira simples, de modo que na aplicação da forma de apresentação manipulada, especialmente na administração oral e/ou parenteral, ela desenvolve seu efeito na ingestão e/ou no corpo e adicionalmente provoca um efeito negativo correspondente ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f) no dependente ou uma tentativa, para extrair a substância ativa resfriada bruscamente pela coloração e impedir assim, o abuso da forma de apresentação.

A formulação de uma forma de apresentação de acordo com a invenção, na qual é realizada uma separação espacial da substância ativa ou das substâncias ativas dos componentes (c), (d) e/ou (e), preferentemente através da formulação em diversas subunidades, é efetuada de vários modos e maneiras, sendo que as subunidades correspondentes na forma de apresentação de acordo com a invenção, podem apresentar-se em cada caso na disposição espacial desejável uma para com a outra, desde que as condições mencionadas acima para a liberação dos componentes (c) e/ou (d) sejam preenchidas.

O especialista entende, que o(s) componente(s) (a) e/ou (b) eventualmente também presentes, podem ser preferentemente formulados tanto nas respectivas subunidades (X) e (Y) quanto também na forma de subunidades independentes, correspondentes às subunidades (X) e (Y) na forma de apresentação de acordo com a invenção, enquanto

que a segurança da forma de apresentação contra o abuso tal como também a liberação da substância ativa na aplicação pretendida não sejam prejudicadas pelo tipo da formulação e o polímero (C) e eventualmente (D) sejam formulados juntos e a formulação seja efetuada de acordo com os processos mencionados acima para a obtenção da dureza necessária.

Em uma forma de realização preferida da forma de apresentação de acordo com a invenção, as subunidades (X) e (Y) apresentam-se em forma multiparticular, sendo preferidos microtabletes, microcápsulas, micropelotas, granulados, esteróides, pérolas ou pelotas e tanto para a subunidade (X) quanto também (Y) seja selecionada a mesma forma, isto é, configuração, para que não seja possível uma separação das subunidades (X) de (Y), por exemplo, através de seleção mecânica. As formas multiparticulares apresentam preferentemente um tamanho na faixa de 0,1 até 3 mm, preferentemente 0,5 até 2 mm.

As subunidades (X) e (Y) em forma multiparticular também podem ser preferentemente trasfegadas para uma cápsula ou serem comprimidas para formar um tablete, sendo que as respectivas formulações finais são efetuadas de modo tal, que as subunidades (X) e (Y) sejam mantidas também na forma de apresentação resultante.

As respectivas subunidades multiparticulares (X) ou (Y) com moldagem idêntica também não deveriam ser visualmente distinguíveis umas das outras, para que elas não possam ser separadas umas das outras por simples seleção pelo dependente. Isto pode ser assegurado por exemplo, pela aplicação de revestimentos idênticos, que além desta função de igualação também podem assumir outras

funções, tal como por exemplo, o retardamento de uma ou mais substâncias ativas ou o acabamento das respectivas subunidades resistente ao suco gástrico.

As subunidades multiparticulares também podem ser  
5 formuladas como pasta ou como suspensão em meios de suspensão farmacêuticamente inofensivos como forma de apresentação oral.

Em uma outra forma de realização preferida da presente invenção, as subunidades (X) e (Y) estão respectivamente  
10 dispostas estratiforme uma para com a outra.

Para este fim, as subunidades (X) e (Y) estratiformes estão preferentemente dispostas uma à outra de modo vertical ou horizontal na forma de apresentação de acordo com a invenção, sendo que em cada caso também podem haver  
15 uma ou várias subunidades (X) estratiformes e uma ou várias subunidades (Y) estratiformes na forma de apresentação, de modo que além da seqüência de camada (X)-(Y) ou (X)-(Y)-(X) preferida, são tomadas em consideração outras seqüências de camadas desejadas, eventualmente em combinação com camadas  
20 contendo os componentes (a) e/ou (b).

Do mesmo modo é preferida uma forma de apresentação de acordo com a invenção, na qual a subunidade (Y) forma um núcleo, que é completamente envolvido pela subunidade (X), sendo que entre essas camadas pode haver uma camada  
25 separadora (Z). Uma formação correspondente presta-se preferentemente também para as formas multiparticulares mencionadas acima, sendo que então as duas subunidades (X) e (Y), bem com uma camada separadora (Z) eventualmente presente, que precisa satisfazer a exigência de dureza de  
30 acordo com a invenção, são formuladas em uma e na mesma



forma multiparticular. Em uma outra forma de realização preferida da forma de apresentação de acordo com a invenção, a subunidade (X) forma um núcleo, que é envolvido pela subunidade (Y), sendo que a última apresenta pelo menos um canal, que vai do núcleo à superfície da forma de apresentação.

Entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y) a forma de apresentação de acordo com a invenção, pode apresentar em cada caso uma ou várias, preferentemente uma camada separadora (Z) eventualmente intumescível para a separação espacial da subunidade (X) de (Y).

Contanto que a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresenta as subunidades estratiformes (X) e (Y) bem com uma camada separadora (Z) eventualmente presente em uma disposição pelo menos parcialmente vertical ou horizontal, ela apresenta-se de preferência na forma de um tablete ou de um laminado.

Neste caso, em uma forma de realização particularmente preferida, a superfície livre da subunidade (Y) pode ser totalmente revestida e eventualmente pelo menos uma parte da superfície livre da(s) subunidade(s) (X) e eventualmente pelo menos uma parte da superfície livre da(s) camada(s) separadora(s) (Z) eventualmente presente, com pelo menos uma camada de barreira (Z') que impede a liberação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada de barreira (Z') também precisa preencher as previsões de dureza de acordo com a invenção.

Da mesma maneira, é particularmente preferida uma forma de realização da forma de apresentação de acordo com

a invenção, que apresenta uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y) e pelo menos uma camada "push" disposta intermediariamente (p) bem como eventualmente uma camada separadora (Z), na qual todas  
5 as superfícies livres da formação da camada constituída das subunidades (X) e (Y), da camada "push" e da camada separadora (Z) eventualmente presente, são guarnecidas com um revestimento semipermeável (E), que é permeável para um meio de liberação, isto é, usualmente um líquido  
10 fisiológico, essencialmente impermeável para a substância ativa e para o componente (c) e/ou (d) e/ou (f) e sendo que esse revestimento (E) na região da subunidade (X) apresenta pelo menos uma abertura para a liberação da substância ativa.

15 O especialista conhece uma forma de apresentação correspondente por exemplo, sob a designação de sistema terapêutico osmótico oral (OROS), igualmente como materiais adequados e processos para a sua preparação, entre outros, da US 4.612.008, US 4.765.989 e US 4.783.337. As descrições  
20 correspondentes são introduzidas neste caso, como referência e valem como parte da publicação.

Em uma outra forma de realização preferida, a subunidade (X) da forma de apresentação de acordo com a invenção, tem a forma de um tablete, cuja nervura e  
25 eventualmente uma das duas bases é coberta com uma camada de barreira contendo o componente (c) e/ou (d) e/ou (f).

O especialista entende, que as substâncias auxiliares da(s) subunidade(s) (X) ou (Y), bem como eventualmente da(s) camada(s) separadora(s) (Z) eventualmente presente  
30 e/ou da(s) camada(s) de barreira (Z') aplicadas em cada

caso na formulação da forma de apresentação de acordo com a invenção, variam em função de sua disposição na forma de apresentação de acordo com a invenção, do modo de aplicação, bem como em função da respectiva substância  
5 ativa dos componentes (a) e/ou (b) e/ou (e) eventualmente presentes e do componente (c) e/ou (d) e/ou (f). Os materiais, que dispõem em cada caso das propriedades necessárias, são em si conhecidos pelo especialista.

Contanto que a liberação do componente (c) e/ou (d)  
10 e/ou (f) da subunidade (Y) da forma de apresentação de acordo com a invenção, é impedida com auxílio de um revestimento, preferentemente de uma camada de barreira, a subunidade pode consistir de materiais usuais, conhecidos pelo especialista, desde que ela contenha pelo menos um  
15 polímero (C) e eventualmente (D) para preencher a condição de dureza da forma de apresentação de acordo com a invenção.

Quando não está prevista uma camada de barreira (Z') correspondente para impedir a liberação do componente (c)  
20 e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades são selecionados de modo tal, que uma liberação do respectivo componente (c) e/ou (d) da subunidade (Y) é praticamente excluída. Para este fim, aplicam-se preferentemente os materiais citados a seguir, que também são adequados para a  
25 formação da camada de barreira.

Materiais preferidos são aqueles, que são selecionados do grupo compreendendo alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantenos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano e  
30 ácido sebácico, preferentemente em uma proporção molar de

20:80 (comercializado sob a denominação Polifeprosan 20<sup>®</sup>),  
 carboximetilceluloses, éteres de celulose, ésteres de  
 celulose, nitroceluloses, polímeros à base de ácido  
 (met)acrílico bem como seus ésteres, poliamidas,  
 5 policarbonatos, polialquilenos, polialquilenoglicóis,  
 óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno,  
 álcoois polivinílicos, éter polivinílico, éster  
 polivinílico, polivinilas halogenadas, poliglicolidas,  
 poliissiloxanos bem como poliuretanos e seus copolímeros.

10 Materiais particularmente adequados podem ser  
 selecionados do grupo compreendendo metilcelulose,  
 etilcelulose, hidroxipropilcelulose,  
 hidroxipropilmetilcelulose, hidroxibutilmetilcelulose,  
 acetato de celulose, propionato de celulose (de peso  
 15 molecular baixo, médio ou elevado), propionato de acetato  
 de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de  
 acetato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de  
 celulose, sulfato de sódio-celulose, polimetilmetacrilato,  
 polietilmetacrilato, polibutilmetacrilato,  
 20 poliisobutilmetacrilato, polihexilmetacrilato,  
 poliisodecilmecacrilato, polilaurilmetacrilato,  
 polifenilmetacrilato, acrilato de polimetila, acrilato de  
 poliisopropila, acrilato de poliisobutila, acrilato de  
 polioctadecilato, polietileno, polietileno de baixa  
 25 densidade, polietileno de alta densidade, polipropileno,  
 polietilenoglicol, óxido de polietileno, tereftalato de  
 polietileno, álcool polivinílico, éter  
 polivinilisobutílico, acetato de polivinila e cloreto de  
 polivinila.

30 Copolímeros particularmente adequados podem ser

selecionados do grupo compreendendo copolímeros de metacrilato de butila e metacrilato de isobutila, copolímeros de éter metilvinílico e ácido maleico com peso molecular elevado, copolímeros de éter metilvinílico e 5 éster monoetílico de ácido maleico, copolímeros de éter metilvinílico e anidrido de ácido maleico, bem como copolímeros de álcool vinílico e acetato de vinila.

Outros materiais particularmente adequados para a formulação da camada de barreira são policaprolactona 10 enchida com amido (WO 98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0.820.698 A1), poliésteruretanos alifáticos e aromáticos (DE 19822979), polihidroxicanoatos, especialmente polihidroxibutiratos, polihidroxivaleriados), caseína (DE 4.309.528), 15 polilactidas e copolilactidas (EP 0.980.894 A1). As descrições correspondentes são introduzidas neste caso, como referência e valem como parte da publicação.

Eventualmente os materiais mencionados acima podem ser misturados com outras substâncias auxiliares usuais, 20 conhecidas pelo especialista, preferentemente selecionadas do grupo compreendendo plastificantes, deslizantes, antioxidantes, tais como por exemplo, monoestearato de glicerina, derivados de triglicerídeos semi-sintéticos, glicerídeos semi-sintéticos, óleo de rícino hidrogenado, 25 palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílica coloidal, ácidos graxos, triglicerídeos substituídos, glicerídeos, 30 polioxilalquilenoglicóis, polialquilenoglicóis e seus

derivados.

Desde que a forma de apresentação de acordo com a invenção, apresente uma camada separadora (Z'), esta, como também a subunidade (Y) não revestida, pode constar preferentemente dos materiais acima, descritos para a camada de barreira. O especialista entende, que a liberação da substância ativa ou do componente (c) e/ou (d) da respectiva subunidade pode ser controlada também pela espessura da camada separadora.

10 A forma de apresentação de acordo com a invenção, apresenta uma liberação controlada da substância ativa. Assim, ela é apropriada para uma ministração de 2 vezes por dia aos pacientes.

A forma de apresentação de acordo com a invenção, pode apresentar uma ou várias substâncias ativas com potencial de abuso, pelo menos parcialmente em uma forma além disso de ação prolongada, sendo que a ação prolongada pode ser obtida com auxílio de materiais e processos usuais, conhecidos pelo especialista, por exemplo, pela incorporação da substância ativa em uma matriz de ação prolongada ou pela aplicação de um ou mais revestimentos de ação prolongada. A distribuição da substância ativa no entanto, tem que ser conduzida de modo tal, que as condições mencionadas acima sejam em cada caso preenchidas, por exemplo, que na aplicação pretendida da forma de apresentação a substância ativa ou as substâncias ativas seja(m) completamente liberada(s), antes que o componente (c) e/ou (d) eventualmente presente possam desenvolver um efeito prejudicial. Além disso, não pode haver nenhum prejuízo da dureza necessária através da adição de

15  
20  
25  
30



materiais de ação prolongada.

A liberação controlada da forma de apresentação de acordo com a invenção, é obtida preferencialmente pela incorporação da substância ativa em uma matriz. A substâncias auxiliares que servem como materiais de matriz controlam a liberação da substância ativa. Materiais de matriz podem ser por exemplo, materiais hidrófilos, formadores de gel, a partir dos quais a liberação da substância ativa é efetuada principalmente por difusão ou podem ser materiais hidrófobos, a partir dos quais a liberação da substância ativa é efetuada principalmente pela difusão dos poros na matriz.

Como materiais de matriz usam-se materiais hidrófilos, fisiologicamente compatíveis, os quais são conhecidos pelo especialista. Como materiais de matriz hidrófilos aplicam-se preferentemente polímeros, de modo particularmente preferido, éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas de acrílica. Como materiais de matriz aplicam-se de modo muito particularmente preferido, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, ácido poli(met)acrílico e/ou seus derivados, tais como seus sais, amidas ou ésteres.

Do mesmo modo, preferem-se materiais de matriz de materiais hidrófobos, tais como polímeros hidrófobos, ceras, graxas, ácidos graxos em cadeia longa, álcoois graxos ou ésteres ou éteres correspondentes ou suas misturas. De modo particularmente preferido, aplicam-se como materiais hidrófobos os mono- ou diglicerídeos de ácidos C12-C30-graxos e/ou álcoois C12-C30-graxos e/ou ceras ou suas misturas.

Também é possível, aplicar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos mencionados acima, como materiais de matriz.

Além disso, os componentes (C) e o componente (D) eventualmente presente, que servem para a obtenção da resistência à ruptura de pelo menos 500 N necessária de acordo com a invenção, também já podem servir como materiais de matriz adicionais.

Contanto que a forma de apresentação de acordo com a invenção, seja prevista para a aplicação oral, ela pode apresentar preferentemente também um revestimento resistente ao suco gástrico, que se dissolve em função do valor do pH do meio de liberação. Através deste revestimento, pode ser conseguido, que a forma de apresentação de acordo com a invenção, passa pelo extrato gástrico sem se dissolver e a substância ativa só é liberada no trato intestinal. O revestimento resistente ao suco gástrico dissolve-se preferentemente em um valor de pH entre 5 e 7,5.

Materiais e processos correspondentes para prolongar a ação das substâncias ativas bem como para a aplicação dos revestimentos resistentes ao suco gástrico, são conhecidos pelo especialista por exemplo, de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª. edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A descrição da literatura correspondente é introduzida neste caso, como referência e vale como parte da publicação.

**Método para a determinação da resistência à ruptura**

Para rever, se um material pode ser usado como componente (C) ou (D), o material é comprimido para formar um tablete com um diâmetro de 10 mm e uma altura de 5 mm com uma força de 150 N, a uma temperatura que corresponde pelo menos ao ponto de amolecimento do polímero e determinada com auxílio de um diagrama DSC do material. Com os tabletes assim preparados, determina-se a resistência à ruptura de acordo com o método para a determinação da resistência à ruptura de tabletes, publicado no Registro de Receitas Europeu 1997, página 143, 144, método nº 2.9.8, com emprego do aparelho citado a seguir. Como aparelho para a medição, utiliza-se uma máquina para teste de material Zwick "Zwick Z 2.5", máquina para teste de material Fmax 2,5 kN com um método de travessa de no máximo 1150 mm, que é ajustado através de uma formação com auxílio de uma coluna e um fuso, uma sala de trabalho livre para trás de 100 mm e uma velocidade de teste ajustável entre 0,1 até 800 mm/min e um software: testControl. Para a medição, utiliza-se um punção com peças intercaladas aparafusáveis e um cilindro (diâmetro de 10 mm), um transdutor de forças, Fmax. de 1 kN, diâmetro de 8 mm, classe 0,5 a partir de 10 N, classe 1 a partir de 2N segundo ISO 7500-1, com certificado de teste do produtor M segundo DIN 55350-18 (força bruta Zwick Fmax de 1,45 kN) (todos os aparelhos da firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha) com o número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para a máquina de teste, o número de pedido BTC-LC 0050N, P01 para o transdutor de força, o número de pedido nº BO 70000 S06 para o dispositivo de centragem.

A figura 1 mostra a medição da resistência à ruptura de um tablete, especialmente o dispositivo de ajuste (6) do tablete (4) usado para este fim antes e durante a medição. Para isso, o tablete (4) está entre a placa de compressão superior (1) e a placa de compressão inferior (3) do dispositivo não representado para a aplicação de força, com auxílio de dois dispositivos de fixação de duas partes, que em cada caso são firmemente ligados (não representado) com a placa de compressão superior ou inferior após o ajuste da distância (5) necessária para a absorção e para a centragem do tablete a ser medido. Para ajustar a distância (5), os dispositivos de fixação de duas partes podem ser movimentados horizontalmente para fora ou para dentro respectivamente sobre a placa de compressão, sobre a qual estão apoiados.

Os tabletes também são classificados como sendo resistentes à ruptura com um determinado efeito dinâmico, nos quais não se verifica nenhuma ruptura, mas eventualmente é realizada uma deformação plástica do tablete pelo efeito dinâmico.

Nas formas de apresentação obtidas de acordo com a invenção, a resistência à ruptura é determinada pelo método de medição citado, sendo testadas igualmente formas de apresentação divergentes dos tabletes.

A seguir, a invenção é esclarecido à vista de exemplos. Esses esclarecimentos são meramente exemplares e não limitam o propósito geral da invenção.

**Exemplo 1:**

Componentes	Por tablete	Preparado total
cloridrato de tramadol	100,0 mg	1495,0 g

óxido de polietileno, NF, peso molecular 7.000.000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8	2508,6 g
hidroxipropilmetilcelulose 100.000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
polietilenoglicol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 mg
butil-hidroxitolueno (BHT)	0,2 mg	3,0 g
peso total	335,0 mg	508,2 mg

A quantidade de BHT indicada foi dissolvida em etanol (96 %), de modo que se obteve uma solução etanólica a 7,7 % (m/m). Esta foi inicialmente misturada com 150 g de óxido de polietileno em um misturador de alta velocidade por 30 minutos e depois acrescentada a quantidade restante de óxido de polietileno e novamente agitada por 30 minutos. A massa foi secada a 40°C por 12 horas.

Todos os outros componentes foram acrescentados e misturados em um misturador de queda livre por 15 minutos. A mistura em pó foi dosada em um extrusor. Para a extrusão, foi usado um extrusor de parafuso sem fim duplo da Firma Leistritz (Nürnberg) do tipo Micro 27 GL 40 D, diâmetro do fuso, 18 mm. Foram usados parafusos sem fim com extremidades do parafuso sem fim rombas, sendo que o hexágono interno na extremidade dos parafusos sem fim estava fechado com uma capa. Como bocal serviu um bocal redondo aquecível com um diâmetro de 8 mm. Todo o processo foi efetuado sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

Os seguintes parâmetro foram selecionados para a extrusão:

número de rotações do parafuso sem fim:	100 rotações por minuto
passagem:	4 kg/h

temperatura do produto: 125°C

temperatura da camisa: 120°C

O extrusado ainda quente foi resfriado sob uma atmosfera de nitrogênio. O ramal resfriado foi separado em 5 tabletes biplanos.

A resistência à ruptura dos tabletes foi determinada conforme o método indicado. Em um efeito dinâmico de 500 N não ocorreu nenhuma ruptura. Os tabletes não puderam ser triturados nem com um martelo, nem com auxílio de gral e 10 pistilo.

O tingimento do ramal resfriado ou dos 10 tabletes separados do mesmo foi determinado com auxílio do MUNSELL BOOK OF COLOUR com N 9,5, de modo que a forma de apresentação preparada segundo o processo de acordo com a 15 invenção, não apresentou nenhum descoramento através da termodeformação com auxílio de um extrusor.



## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de apresentação termo-moldada por extrusão sem descoramento, segura contra o abuso, caracterizada pelo fato de que, além de uma ou várias substâncias ativas com potencial de abuso (A) bem como eventualmente substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis (B), ela apresenta pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e eventualmente pelo menos uma cera (D), sendo que os componente (C) e (D) eventualmente presentes, apresentam uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

2. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de se apresentar na forma de um tablete.

3. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de se apresentar em forma multiparticular, preferentemente em forma de microtabletes, micropelotas, granulados, esferóides, pérolas ou pelotas, eventualmente comprimida para formar tabletes ou envasada em cápsulas.

4. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de conter como polímero (C), pelo menos um polímero selecionado do grupo abrangendo óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloreto de polivinila, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros e suas misturas, preferentemente óxido de polietileno.

5. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que o óxido de polietileno (C) apresenta um peso molecular de

pelo menos 0,5 milhões.

6. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato do peso molecular do óxido de polietileno (C) importar em pelo menos 1 5 milhão.

7. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato do peso molecular do óxido de polietileno (C) importar em pelo menos 1-15 milhões.

10 8. Forma de apresentação de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizada pelo fato dela conter como cera (D), pelo menos uma cera natural, semi-sintética ou sintética com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C.

15 9. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato da cera (D) ser cera de carnaúba ou cera de abelhas.

10 10. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizada pelo fato do(s) componente(s) (C) e eventualmente (D) se apresentarem em quantidades tais, que a forma de apresentação apresenta uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

25 11. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizada pelo fato da substância ativa (A) ser pelo menos uma substância ativa selecionada do grupo abrangendo opióides, tranqüilizantes, estimulantes, barbitúricos e outros entorpecentes.

30 12. Forma de apresentação, de acordo com uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que ela ainda apresenta pelo menos um dos seguintes componentes a)-f):

- 5 (a) pelo menos uma substância excitante da região nasal e/ou garganta,
- (b) pelo menos um agente aumentador de viscosidade, que em um extrato obtido com auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso da forma de apresentação forma um gel, o qual preferentemente ao ser introduzido em  
10 mais uma quantidade de um líquido aquoso, continua visualmente distinguível,
- (c) pelo menos um antagonista para a substância ativa ou as substâncias ativas com potencial de abuso,
- (d) pelo menos um emético,
- 15 (e) pelo menos um corante como agente adverso
- (f) pelo menos um princípio amargo.

13. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a substância excitante de acordo com o componente (a) provoca  
20 uma ardência, um prurido, um espirro, um aumento da formação de secreção ou uma combinação de pelo menos dois desses estímulos.

14. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizada pelo fato da  
25 substância excitante de acordo com o componente (a) se baseiar em uma ou várias substâncias constitutivas, pelo menos de uma droga pesada.

15. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato da droga pesada  
30 ser pelo menos uma droga selecionada do grupo abrangendo

Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (pimenta de caiena), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, 5 Piperis nigri Fructus (pimenta), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma e Zingiberis Rhizoma, de modo particularmente preferido, pelo menos uma droga selecionada do grupo abrangendo Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (pimenta de caiena) e 10 Piperis nigri Fructus (pimenta).

16. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizada pelo fato da substância constitutiva da droga pesada se apresentar como um composto o-metoxi(metil)-fenol, um composto de amida de 15 ácido, um óleo de mostarda ou um composto de sulfeto ou ser provida de um tal composto.

17. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 14, 15 ou 16, caracterizada pelo fato da substância constitutiva da droga pesada ser pelo menos uma 20 substância constitutiva selecionada do grupo abrangendo miristicina, elemicina, isoeugenol,  $\beta$ -asaron, safrol, gingeróis, xantorrizol, capsaicinóides, preferentemente capsaicina, piperina, preferentemente trans-piperina, glucosinolatos, preferentemente à base de óleos de mostarda 25 não voláteis, de modo particularmente preferido à base de óleo de mostarda de p-hidroxibenzila, óleo de mostarda de metilmercapto ou óleo de mostarda de metilsulfonila e um composto derivado dessas substâncias constitutivas.

18. Forma de apresentação, de acordo com uma das 30 reivindicações 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizada pelo

fato do componente (b) ser pelo menos um agente aumentador de viscosidade do grupo abrangendo celulose microcristalina com 11 % em peso, de carboximetilcelulose-sódio (Avicel<sup>®</sup> RC 591), carboximetilcelulose-sódio (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, 5 frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), ácido poliacrílico (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), pectinas de frutas cítricas ou maçãs (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), amido de milho amilóide (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), 10 alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), farinha de caroço de guar (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), lota-Carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), goma karaya, goma gelano (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), galactomanana (Meyprogat 150<sup>®</sup>), farinha de semente de Tara (Polygum 43/1<sup>®</sup>), alginato 15 de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), pectina de maçã, hialuronato de sódio, traganto, goma Tara (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), goma welan de polissacarídeo fermentado (K1A96), goma xantana (Xantural 180<sup>®</sup>).

19. Forma de apresentação, de acordo com uma das 20 reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato do componente (c) ser pelo menos um antagonista de opióide selecionado do grupo abrangendo naloxon, naltrexon, nalmefen, nalid, nalmexon, nalorfin, nalufin e um composto fisiologicamente aceitável, especialmente uma 25 base, um sal ou solvato.

20. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de se usar como componente (c) pelo menos um 30 neuroléptico como antagonista de estimulante, preferentemente selecionado do grupo abrangendo

haloperidol, prometacin, fluofenozin, perfenazin, levomepromazin, tioridazin, perazin, clorpromazin, clorproteaxin, zuclopantexol, flupentexol, pritipendil, zotepin, penperidol, pipameron, melperol e bromoperidol.

5        21. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizada pelo fato do emético de acordo com o componente (d) basear-se em uma ou várias substâncias constitutivas de Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel),  
10        preferentemente na substância constitutiva Emetin e/ou Apomorphin.

22. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizada pelo fato do componente (e) ser pelo menos um  
15        corante fisiologicamente aceitável.

23. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato do componente (f) ser pelo menos um princípio amargo selecionado do grupo abrangendo  
20        óleos aromáticos, preferentemente óleo de hortelã-pimenta, óleo de eucalipto, óleo de amêndoas amargas, mentol e suas misturas, aromatizantes de frutas, preferentemente de limões, laranjas, grape-fruit e suas misturas de pelo menos 2 componentes, benzoato de denatônio e suas misturas de  
25        pelo menos 2 componentes.

24. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, caracterizada pelo fato da substância ativa ou das substâncias ativas (A) serem espacialmente separadas do  
30        componente (c) e/ou (d) e/ou (f), preferentemente sem



contato direto, sendo que a substância ativa ou as substâncias ativas (A) se apresentam preferentemente em pelo menos uma subunidade (X) e o componente (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) da subunidade (Y) não desenvolvem seu efeito no corpo ou na ingestão na aplicação pretendida da forma de apresentação.

25. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24, caracterizada por conter pelo menos uma substância ativa, pelo menos parcialmente em forma de ação prolongada.

26. Forma de apresentação, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de cada uma das substâncias ativas com potencial de abuso (A) se apresentar em uma matriz de ação prolongada.

27. Forma de apresentação de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato do componente (C) e/ou do componente (D) eventualmente presentes também servirem como material de ação prolongada.

28. Processo para a preparação de uma forma de apresentação descrita em uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ou 27, caracterizado pelo fato de se

z) misturar os componentes (A), (B), (C) e o componente (D) eventualmente presente bem como misturar junto os componentes (a) até (f) eventualmente presentes ou, desde que seja necessário, misturar separadamente com adição do componente (C) e eventualmente (D),

y) aquecer a mistura resultante ou as misturas

resultantes no extrusor pelo menos até o ponto de amolecimento do componente (C) e extrusar com efeito dinâmico através da abertura de saída do extrusor,

x) separar o extrusado ainda plástico e moldar para  
5 formar a forma de apresentação ou

w) moldar o extrusado separado resfriado e eventualmente novamente aquecido, para formar a forma de apresentação,

sendo que os estágios dos processos y) e x) e  
10 eventualmente os estágios dos processos z) e w) são efetuados sob atmosfera de gás inerte.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato da mistura dos componentes segundo z) já ser efetuada no extrusor sob atmosfera de gás inerte.

15 30. Processo, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato das misturas de acordo com z) serem coextrusadas ou extrusadas separadamente.

31. Processo, de acordo com uma das reivindicações 28 até 30, caracterizado pelo fato da mistura ou das misturas  
20 de acordo com z) serem extrusadas através de um bocal com pelo menos uma perfuração.

32. Processo, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30 ou 31, caracterizado pelo fato do extrusado ser isolado por corte.

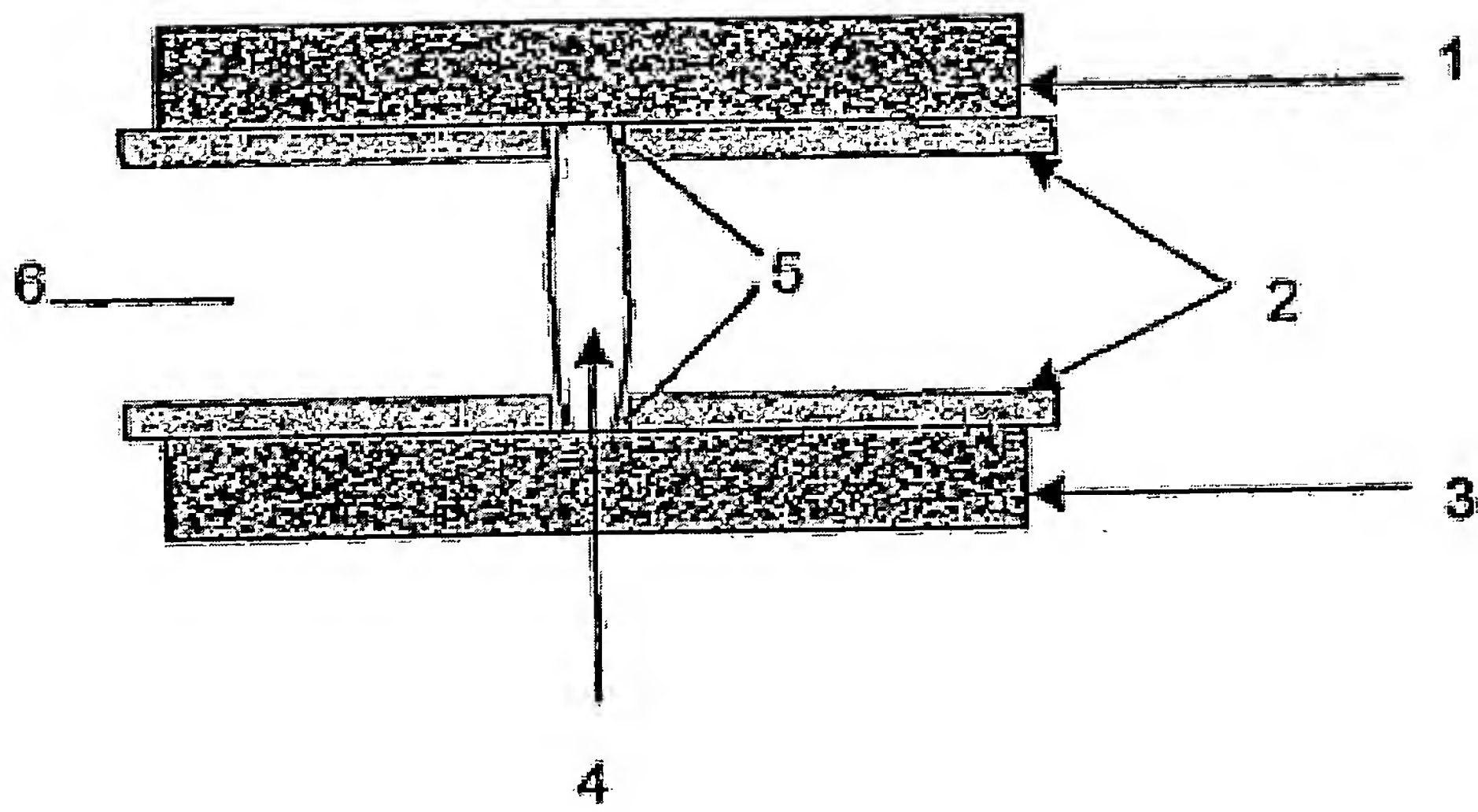
25 33. Processo, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizado pelo fato do extrusado ser em forma de ramal e ser moldado e isolado com auxílio de cilindros de calandra de sentido contrário, que em sua camisa de rotação apresentam cavidades opostas.

30 34. Processo, de acordo com uma das reivindicações 28,

29, 30, 31 ou 32, caracterizado pelo fato do extrusado isolado ser pelletizado ou comprimido para formar tabletes.

35. Processo, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30, 31, 32, 33 ou 34, caracterizado pelo fato de se  
5 usar nitrogênio como atmosfera de gás inerte.

36. Forma de apresentação, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ou 27, caracterizada por ser obtida segundo o processo descrito em  
10 uma das reivindicações 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35.



A large, stylized handwritten mark or signature, possibly a cursive 'Q' or a similar symbol, located below the diagram.

Fig 1

**FORMA DE APRESENTAÇÃO SEGURA CONTRA ABUSO**

A presente invenção refere-se a uma forma de apresentação termo-moldada sem extrusão, segura contra abuso, contendo além de uma ou várias substâncias ativas  
5 com potencial de abuso, bem como eventualmente substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis, pelo menos um polímero sintético ou natural com uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N e processos para a sua preparação.

P. 104.133.1

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem termo-formada sem ser expulsa e protegida contra abusos, caracterizada pelo fato de ser termo-formado sem descoloração expulsando, que exibe um  
5 polímero sintético ou natural (C) e os mínimos necessários encerassem (D) ao lado de um ou mais substância ativa com potencial do abuso um (A) assim como se fisiologicamente compatíveis necessários ajudassem aberto a (B) ao menos, por meio de que o (C) componente e se o componente  
10 existente necessário (D) exibisse uma força quebrando ao menos de 500 N.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por estar na forma atual de uma tableta.

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1,  
15 caracterizada pelo fato de que injeta a forma do em multi-mais indivíduos, preferivelmente no formulário de micro tabletas, micro pelotas, granulados, esferóide, grânulos ou pelotas, se necessário às tabletas ou é presente enchido acima nos tampões.

20 4. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada por conter como o polímero (C) ao menos um polímero selecionado do grupo que consiste de óxido de polietileno, de óxido de polimetila, de óxido de polipropileno, de polietileno, de  
25 polipropileno, de cloreto de polivinila, de policarbonato, de copolímeros de poliestireno, de poliácrlato, e de suas misturas, preferivelmente óxido de polietileno.

5. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que  
30 o óxido do polietileno (C) exibe um peso molecular ao menos



de 0.5 milhão.

6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o peso molecular do óxido do polietileno (C) atinge ao menos 1 milhão.

5 7. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o peso molecular do óxido do polietileno atinge (C) 1-15 milhões.

8. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizada pelo  
10 fato de que contém (D) como a cera uma cera ao menos natural, meio sintética ou sintética com um ponto amaciando de wenigstens 60 C.

9. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a cera é (D) cera de  
15 Carnauba ou cera de das abelhas.

10. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que o componente está atual se (n) (C) e (D) necessários em tais quantidades que a forma de dosagem  
20 exibe uma força quebrando ao menos de 500 N.

11. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que a substância ativa (A) é ao menos uma substância ativa selecionada do grupo opióide  
25 detalhado, tranqüilizantes, estimulantes, urato do bocado de barra e um anestésico mais adicional.

12. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que seu destilador ao menos um  
30 dos seguintes componentes A) f) exibe: (A) ao menos o

material atrativo da área da garganta de Nasen-und/oder,  
 (B) ao menos meios viscosidade-crescentes, que dá forma em  
 um excerto ganhou com a ajuda para de uma quantidade mínima  
 necessária em um líquido aquoso da forma de dosagem, um  
 5 gel, que remanescessem visualmente distinguível  
 preferivelmente ao trazer em uma quantidade mais adicional  
 de um líquido aquoso, (C) ao menos um antagonista para a  
 substância ativa e/ou as substâncias ativas com potencial  
 do abuso (D) ao menos um emético (E) ao menos que um  
 10 material colorindo como aversivos significa (f) ao menos um  
 material amargo.

13. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação  
 12, caracterizada pelo fato de que o material da atração  
 causa uma queimadura, comichão, uma atração por espirrar,  
 15 uma formação da secreção do aumento ou uma combinação ao  
 menos de duas destas atrações de acordo com o componente  
 (a).

14. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 12  
 ou 13, caracterizada pelo fato que o material da atração  
 20 está baseado de acordo com o componente (A) em um ou mais  
 material dos índices ao menos uma droga material afiada.

15. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação  
 14, caracterizada pelo fato que a droga material afiada  
 prefere ser ao menos uma droga selecionada do grupo  
 25 detalhada sativi Bulbus de Allii, herba de Asari Rhizoma C,  
 de Calami Rhizoma, de Capsici Fructus (páprica), de Capsici  
 Fructus mais acer (Cayennepfeffer), longae Rhizoma de  
 Curcumae, xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, nigri  
 Fructus do semen de Myristicae, do Piperis (pimenta), de  
 30 semen, de Sinapis de Curcumae de Sinapisalbae (Erucae)

semen do nigri, Zedoariae Rhizoma e Zingiberis Rhizoma, particularmente ao menos uma droga selecionada do grupo detalhada Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus mais acer (Cayennepfeffer) e nigri Fructus de Piperis (pimenta).

5        16. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizada pelo fato que o material dos índices da droga material afiada como uma conexão (methyl) o-o-Methoxy do phenol, uma conexão ácida do amido, um senfoel ou uma conexão do sulfito está atual é ou de tal conexão é  
10 derivado.

17. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 14, 15 ou 16, caracterizada pelo fato que o material dos índices da droga material afiada está selecionado do myristicin do grupo detalhada, Elemicin,  
15 Isoeugenol, ss-Asaron-Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, preferivelmente capsaicin, Piperin, preferivelmente transporte Piperin, Glucosinolaten, preferivelmente na base por non temporário senfoelen, particularmente ao menos a preferential satisfaz  
20 o material no vonp Hydroxybenzylsenfoel, Methylmercaptosenfoel ou óleo de mostarda methyl do sulphonyl, e uma conexão da base derivada destes materiais dos índices.

18. Forma de dosagem, de acordo com uma das  
25 reivindicações 12, 13, 14, 15, 16 ou 14, caracterizada pelo fato que o componente (B) ao menos um viscosidade-aumento significa selecionou da celulose detalhada micro-crystalline do grupo com 11Gew. - % do sodium do carboxymethylcellulose (Avicels RC 591), sodium do  
30 carboxymethylcellulose (Blanose®, CMC C300P® bom,

Frimulsion BLC-5@, Tylose C300P@), Polyacrylsaeure (Carbopolo 980 NF, Carbopole 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagumo LA-200, Cesagumo LID/150, Cesagumo LN 1), pektine das maçãs de Citrusfruechtenoder  
 5 (meio de Cesapectine TC ajustado rapidamente), força do milho da cera (C\*Gel042019), Natriumalginat (antagonista de Frimulsion ALG (E401), Guarkernmehl (Frimulsion BN<sup>®</sup>, polygum 26/1-75<sup>®</sup>), lota-carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>) Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogle F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>),  
 10 Galaktomannan (Meyprogat 150<sup>®</sup>), tarakernmehl (polygum 43/1<sup>®</sup>), Propileno glicocalginato (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), fermentiertes Polysaccharid-Welan Gum (K1A96) e Xanthan-Gummi (Xantural 180<sup>®</sup>).

15 19. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que ao menos o componente opióide (C) é um antagonista selecionado do grupo Naloxon detalhado, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin e  
 20 uma conexão fisiologicamente compatível apropriada, no detalhe um primo, um sal ou um solvato.

20. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o componente (c) é pelo menos um  
 25 Neuroleptikum selecionado de Stimulanz-antagonista, preferivelmente do haloperidol do grupo detalhada, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin,  
 30 Penperidol, Piparmeron, e Bromperidol de Melperol.

21. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizada pelo fato de que o emético está baseado preferivelmente de acordo com o componente (D) em um ou  
5 mais materiais dos índices de RadixIpecacuanhae (Brechwurzel), nos índices Emetin material, e/ou o Apomorphin.

22. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21,  
10 caracterizada pelo fato de que o (E) componente é ao menos um material fisiologicamente compatível da coloração.

23. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o componente é (f) ao  
15 menos um material amargo selecionado dos óleos detalhados do sabor do grupo, preferivelmente pfefferminzoel, Eukalyptusoel, bittermandeloel, menthol e suas misturas, materiais do sabor da fruta, preferivelmente por limões, de laranjas, limonen, grapefruit e suas misturas ao menos de 2  
20 componentes, de Denatoniumbenzoat e de suas misturas ao menos de 2 componentes.

24. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, caracterizada pelo fato de que isso a substância  
25 ativa e/ou as substâncias ativas é (A) separada do (C) e/ou do (D) e/ou do (f) componentes spatially, preferivelmente sem contato direto, por meio de que a substância ativa e/ou as substâncias ativas (A) são presente preferido ao menos em um subunidade (X) e os componentes (C) e/ou (D)  
30 und/oder (f) ao menos em um subunidade (Y) e os componentes

não unfold (c)und/oder (D) e/ou (f) do subunidade (Y) com aplicação pretendida do Darreichungsform no corpo e/ou com renda seu efeito.

25. Forma de dosagem, de acordo com uma das  
5 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24, caracterizada pelo fato de que ao menos contem em parte ao menos uma substância ativa no formulário do retardierter.

26. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação  
10 25, caracterizada pelo fato de que cada uma das substâncias ativas com potencial do abuso (A) em um Retardmatrix está atual.

27. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação  
26, caracterizada pelo fato de que os saques do componente  
15 (C) e/ou se componente existente necessário (D) também como Retardmatrixmaterial.

28. Procedimento para a produção da forma de dosagem descrita em uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,  
20 24, 25, 26 ou 27, caracterizado pelo fato de que:

z) os componentes (a), (b), (C) e se o componente existente necessário (D) misturasse assim como os componentes que está disponível se (A) necessário até (f) misturar junto ou, tanto quanto necessariamente, separada  
25 sob o aditivo das misturas componentes (C) e (D) se necessário;

y) a mistura resultante ou as misturas resultantes na extrusão até o ponto amaciando do (C) componente aquecido acima e sob a aplicação da força pela tomada da extrusão  
30 expulsam ao menos) os isolatos plásticos imóveis de



extrudato e a forma de dosagem dá forma a x ou w) ao de refrigeração para baixo e se necessário aquecido outra vez acima, extrudato isolado a forma de dosagem der forma, por meio de que o processo pisa y) e

5 x) e se necessário o processo pise z) e

w) sob a atmosfera do gás inerte a ser realizada.

29. Procedimento, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a mistura os componentes após z) já na extrusão sob a atmosfera do gás inerte  
10 ocorre.

30. Procedimento, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que as misturas de acordo com z) para ser co-extrudato ou expulso separada.

31. Procedimento, de acordo com uma das reivindicações  
15 28, 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que a mistura e/ou as misturas de acordo com z) por um bocal ao menos perfurar a ser expulsado.

32. Procedimento, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30 ou 31, caracterizado pelo fato de que o  
20 extrudato está isolado se reduzindo.

33. Procedimento, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que o extrudato é strangfoermig e está dado forma e isolado por calender os rolos que se movem nos sentidos opostos, que  
25 exibem oposto aos rebaixos em seu revestimento girando e ao

34. Procedimento, de acordo com uma das reivindicações 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizado pelo fato que o extrudato isolável é pelletiert ou pressionado às tabuletas.

30 35. Procedimento, de acordo com uma das reivindicações

28, 29, 30, 31, 32, 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que como a atmosfera do gás inerte o nitrogênio está usado.

36. Forma de dosagem, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 5 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ou 27 caracterizada por ser disponíveis nos procedimentos descritos em uma das exigências 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35.

PI0413381

**FORMA DE DOSAGEM PROTEGIDA CONTRA ABUSOS**

A invenção relaciona-se a uma forma de dosagem termoformada sem ser expulsa e protegida contra abusos, compreendendo ao menos um polímero natural ou sintético que tem uma força de ruptura de pelo menos de 500 N além de uma ou mais substâncias ativas que poderiam ser sujeitas ao abuso e opcionalmente adjuvantes fisiologicamente aceitáveis. A invenção relaciona-se também a um método correspondente para produzir a dita forma de dosagem.